

GRAND ANGLE | p.8

FERTILITÉ : DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE À LA RECHERCHE CLINIQUE

THÈSE | P.10

La dissection
aortique aigüe
de type A

SIMULATION | P.12

Vers une
expérimentation
animale (plus
souvent) virtuelle ?

UN PARCOURS...

UNE HISTOIRE... | P.14

Emmanuelle Courtillié



ÉDITO

Lors du dernier numéro de RI², le challenge de cet éditorial résidait dans l'écriture de 10 lignes sans le mot Covid-19. L'année écoulée ne nous a pas permis de complètement tourner la page de cette pandémie mais la recherche en santé a conservé sa place d'activité stratégique au sein d'un établissement qui a su faire preuve d'adaptabilité et d'inventivité pour maintenir à son meilleur niveau les trois missions essentielles des CHU : le soin, l'enseignement et la recherche.

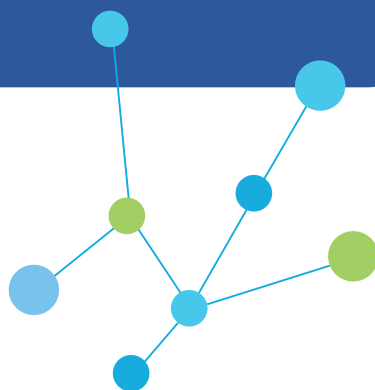
L'actualité de la DRCI et des chercheurs est riche en 2021. Tout en restant un acteur majeur de la recherche sur la Covid-19, par la promotion ou la participation à de grandes études multicentriques, nationales et internationales, la communauté des investigateurs a su se mobiliser pour relancer des études trop longtemps restées à l'arrêt en raison de la situation. À la veille de son évaluation HCERES, prévue mi-2022, le site hospitalo-universitaire angevin a défini ses axes stratégiques de recherche pour les 5 prochaines années.

L'année 2021 a également été marquée par la mise en place d'une politique que de nombreux CHU nous envient : l'intéressement et la contractualisation recherche. Cette première campagne a permis la redistribution d'une enveloppe de 500 000 euros à destination des services, via des contrats de moyens ou de performance. Ce projet, qui reconnaît l'effort de recherche des investigateurs, a pour ambition d'instaurer un cercle vertueux d'intensification de la recherche dans notre établissement.

Enfin, je vous souhaite à tous une bonne lecture de ce nouvel RI², dont la maquette et le contenu ont été profondément repensés.



Cécile Jaglin-Grimonprez
Directrice Générale du CHU d'Angers



DATES À RETENIR

21 octobre 2021

Matinée Innovation
Allegro / All'Sims
CHU Angers

*Évènement Atlanpole Biothérapies
et CHU d'Angers : portes ouvertes*

**Du 24 au 27 novembre
2021**

Connected Week
Angers

**Les 25 et 26 novembre
2021**

**6^{es} Journées francophones de
la recherche en soins**
Centre de congrès Jean-Monnier
Angers

**Du 1^{er} au 3 décembre
2021**

**Congrès National des
Généralistes Enseignants (CNGE)**
Lille

10 décembre 2021

**5^e journée de la recherche
biomédicale Angers-Tours**
Angers

SOMMAIRE

P.4 **EN BREF**

P.6 **ACTUALITÉS**

P.8 **GRAND ANGLE**

Fertilité : de la recherche fondamentale à la recherche clinique

P.10 **THÈSE**

La dissection aortique aigüe de type A

P.11 **INNOVATION**

API-CHU

P.12 **SIMULATION**

Vers une expérimentation animale (plus souvent) virtuelle ?

P.13 **PROJET DE RECHERCHE**

HOME-Cov : Hospitalisation ou prise en charge ambulatoire des patients ayant une Covid-19

P.14 **UN PARCOURS... UNE HISTOIRE...**

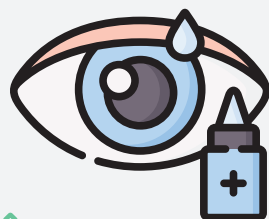
Emmanuelle Courtillié

P.15 **FICHE PRATIQUE**

Réaliser une étude sur données

P.16 **UN TERRITOIRE**

DRC2I : Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation Interdépartementale 49-53-72



BRÛLURE OCULAIRE

et solutés hydroalcooliques

Dans un article publié dans le « JAMA Ophthalmology », le Centre antipoison du CHU d'Angers et l'équipe Ester (Inserm U 1085 - Université d'Angers) ont collaboré avec des collègues ophtalmologistes et l'ANSES pour alerter sur l'épidémie observée de brûlure des yeux chez les enfants liées aux dispositifs de distribution de solutés hydroalcooliques. En effet, la crise Covid montre une augmentation des cas avec 7 fois plus d'incidents entre le 1^{er} avril et le 24 août 2020. Alors que ces produits sont principalement irritants, la sévérité des brûlures constatées est à relier aux délais de rinçage trop importants. Cette alerte a été diffusée très largement par les tutelles et a permis une diminution importante des cas.

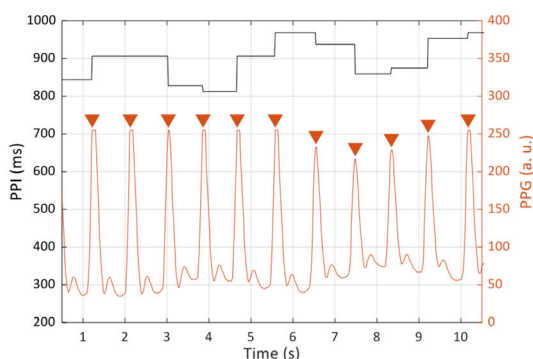
Martin GC et coll., JAMA Ophthalmol. 2021;139(3):348-351.

À PARTIR D'UNE SIMPLE OXYMÉTRIE NOCTURNE

prédire le risque d'AVC associé aux apnées du sommeil

Les apnées du sommeil non traitées sont considérées comme un facteur de risque d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC). Estimer le risque d'AVC lors du diagnostic des apnées du sommeil est un enjeu clinique important pour optimiser la prise en charge multidisciplinaire et le suivi des patients. Cette étude portant sur plus de 6000 patients de la Cohorte Sommeil des Pays de la Loire explorés pour suspicion d'apnées du sommeil, avec un suivi médian de 6,5 ans, démontre la valeur prédictive vis à vis du risque d'AVC de la variabilité de la fréquence du pouls extraite d'une simple oxymétrie nocturne.

Sabil A et coll., Am J Respir Crit Care Med. 2021;204(1):106-109.



PPI = Intervalle de l'onde de pouls
PPG = Photo pléthysmogramme de pouls

Estimation de la variabilité de la fréquence cardiaque à partir du signal de photopléthysmogramme de pouls.

MISE EN PLACE D'UNE POLITIQUE D'INTÉRESSEMENT

pour la recherche au sein du CHU d'Angers

Afin de renforcer son soutien à la recherche clinique, le CHU d'Angers déploie une politique d'intéressement et de contractualisation pour les investigateurs. Cette démarche s'inscrit dans le cadre de la refonte de la Direction de la Recherche et de l'Innovation débutée en 2020 et fait partie des 11 axes du Projet d'Établissement 2020-2024. Cette politique innovante, qui cherche à promouvoir la qualité de la recherche scientifique, a été lancée en mars 2021. Un premier bilan sera dressé en 2022.

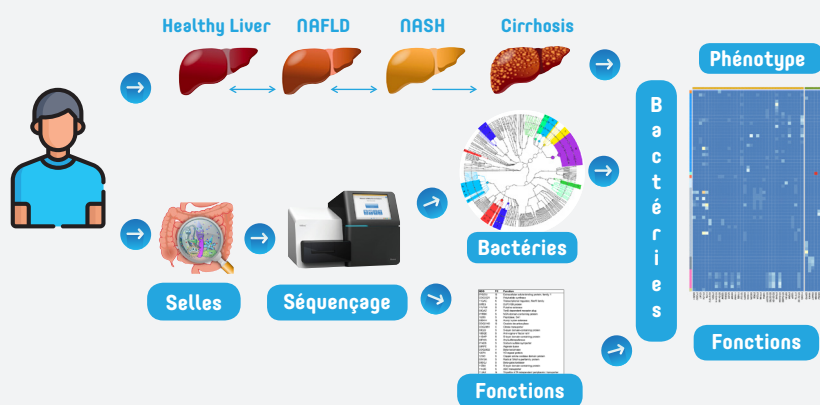
U D'OR !

pour le Département de Médecine d'Urgences

Le Pr Roy et le Dr Douillet ont remporté pour chacun de leur projet respectivement HOME PE et HOME-COV le 1^{er} prix ex-æquo lors du congrès de la Société Française de Médecine d'Urgence 2021. Ce prix récompense les meilleures communications médicales et salue la pertinence d'un travail et des avancées pour les patients ou les professionnels. La distinction de ces deux projets encourage, outre les porteurs de projets, leurs équipes dans une amélioration permanente de la prise en charge des patients.



Participant à ces projets (de gauche à droite) : Clothilde Aubert, Pr Pierre-Marie Roy, Béatrice Gable, Chloé Raguenau, Barbara Maquin, Dr Thomas Moumneh, Cindy Augereau, Dr François Morin, Dr Delphine Douillet.



Croisement entre la taxonomie bactérienne et les fonctions des gènes chez les patients atteints de NAFLD.

TAXONOMIE BACTÉRIENNE

liens croisés avec les fonctions des gènes

Cette étude a mis en évidence une association entre la sévérité de la NAFLD (hépatopathie stéatosique métabolique), certaines bactéries intestinales et surtout certaines fonctions métaboliques du microbiote à partir d'une technique originale de reconstruction des génomes bactériens. Grâce à cette méthode, ce travail a proposé des hypothèses originales sur l'implication du microbiote dans la physiopathologie de la NAFLD.

Carnivet CM et coll., *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;53(6):722-732.

NOUVELLE ADMINISTRATRICE DU GCS HUGO :

Cécile Jaglin-Grimonprez

Le GCS Hugo est désormais piloté, depuis le 23 juin 2021, par Cécile Jaglin-Grimonprez, Directrice Générale du CHU d'Angers, élue administratrice du groupement de coopération sanitaire lors de l'assemblée générale qui s'est tenue à Brest. Cécile Jaglin-Grimonprez connaît bien les enjeux du réseau pour en avoir été la déléguée générale de 2014 à 2018.

Plusieurs objectifs stratégiques sont déjà fixés tels que :

- la poursuite de la défense du modèle HUGO, pour le maintenir comme modèle collaboratif de référence ;
- l'amplification des partenariats avec les acteurs académiques du territoire ;
- la poursuite de la dynamique de structuration en réseaux (de compétences, d'investigateurs) dans le Grand Ouest.

Une nouvelle DRCI au service des investigateurs

Après plusieurs mois de travaux collectifs, en échange constant avec les investigateurs du CHU d'Angers, la DRCI a dévoilé sa nouvelle organisation à l'automne 2020, pour une mise en place pleinement opérationnelle au 1^{er} janvier 2021.

Cette évolution a pour ambition de mieux inscrire la direction de la recherche et de l'innovation comme fonction support des activités de recherche, dans une logique de « service client » pour les investigateurs. La création d'une **Unité d'Aide au Montage**, au sein du département **Promotion interne**, seule porte d'entrée pour toute demande d'aide méthodologique, administrative, statistique, devrait permettre de plus rapidement orienter les chercheurs vers les bons interlocuteurs et réduire les délais de prise en charge.

Le département **Partenariats, Innovation, Valorisation** regarde vers l'extérieur. Construire de nouveaux partenariats académiques et industriels, négocier des accords de consortium, rédiger des contrats de cession, soutenir et développer les projets innovants au sein de l'établissement sont autant de missions portées par ce nouveau département qui travaille en étroite collaboration avec le Conseil de l'Innovation.

La donnée, qu'il s'agisse de stockage, de gestion, de traitement ou d'exploitation, est au cœur des projets de recherche d'aujourd'hui et l'avenir des études de demain. Parce qu'il était nécessaire de structurer cette activité et de lui donner une visibilité claire, le département **Science de la Donnée** regroupe le Centre Données Cliniques ainsi que l'équipe des data-managers du CHU.

Enfin, le département **Gestion et Communication** a pour objectif de mieux accompagner les investigateurs dans la gestion des ressources humaines et des budgets de leurs programmes de recherche ainsi que de mettre en valeur leurs activités en dehors du CHU, à destination du grand public.

Grâce au **Centre de Ressources Biologiques** et sa politique de la gratuité, les investigateurs bénéficient d'un formidable accompagnement pour faciliter les mises en collection d'échantillons biologiques et les études qui en découlent.

Enfin, le **Centre de Recherche Clinique** a vu ses effectifs renforcés afin de créer une véritable équipe transversale de TEC, mobilisable dans l'ensemble des services de l'établissement. Chaque investigateur, qui n'est pas doté de personnel recherche, peut faire appel de manière ponctuelle ou régulière aux services de cette équipe qui sera détachée dans le service pour le déroulement d'un ou plusieurs projets de recherche. Par ailleurs, et dans cette logique de renforcement des structures d'appui à l'investigation, une astreinte de TEC a été créée. Ces volontaires, dont nous saluons l'engagement, permettent aux investigateurs de participer à des projets de recherche dont le protocole nécessitent des inclusions en urgence, la nuit ou le week end.

Cette nouvelle DRCI est aujourd'hui en ordre de marche pour supporter un nouveau chantier démarré au premier trimestre de l'année 2021 : la contractualisation recherche qui permet à tous les investigateurs de bénéficier d'un intéressement sur leurs activités de recherche. C'est 45 services qui auront été rencontrés en quelques mois... Le bilan de cette première vague de contractualisation sera réalisé dans un prochain numéro.

Loïc Carballido

Directeur de la Recherche et de l'Innovation

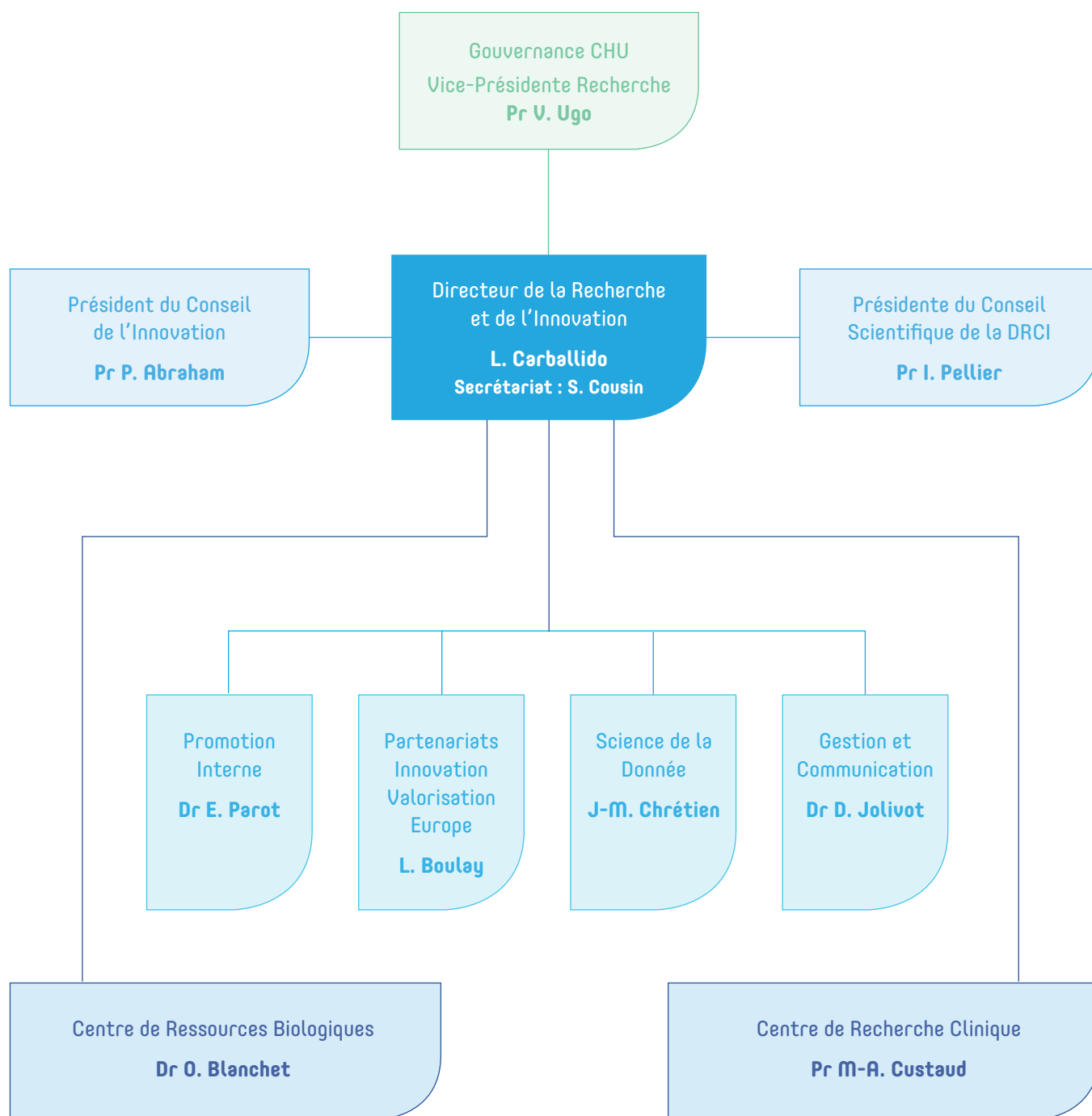
“ Cette nouvelle DRCI est aujourd'hui en ordre de marche pour la contractualisation recherche avec les services du CHU. ”

Soutenir les investigateurs

➤ Réactivité, fluidité, efficience sont désormais les maîtres mots de cette nouvelle organisation dont nous espérons tous qu'elle s'affirmera comme soutien indéfectible aux chercheurs du CHU.

Organigramme DRCI

Au 18 février 2021



Fertilité : de la recherche fondamentale à la recherche clinique

Collaboration clinico-biologique en Assistance Médicale à la Procréation

L'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) est une spécialité récente, les champs d'application de la recherche clinique ou fondamentale y sont très larges. Sur le versant clinique, nous coordonnons plusieurs types de projets allant du PHRC multicentrique (étude randomisée) au projet pédagogique sur un simulateur de ponction d'ovocytes en passant par une étude rétrospective bicentrique. Sur le versant fondamental, nous collaborons principalement avec le laboratoire MITOVASC notamment sur le métabolome et nous mettons en place de nouveaux projets autour du microbiote, de la microfluidique et des nanotechnologies.

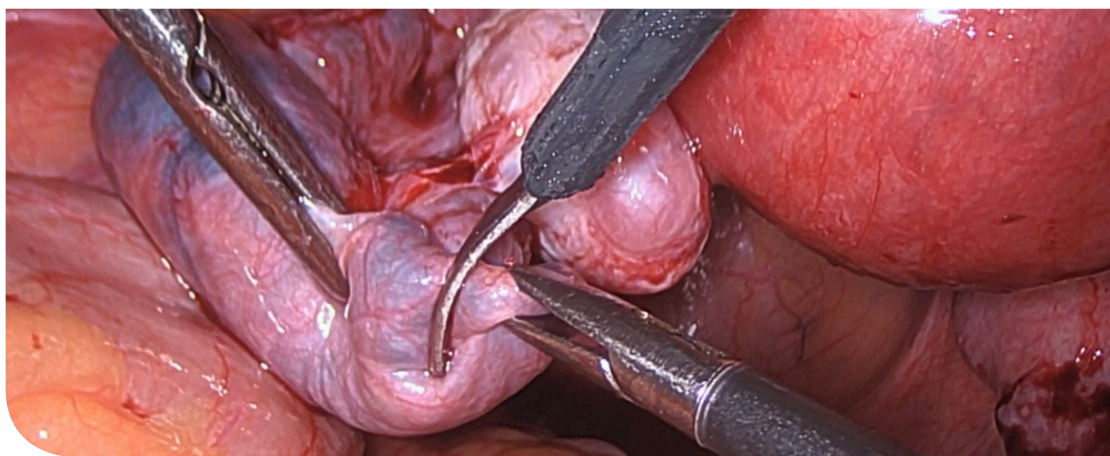


Figure 1. Chirurgie par coelioscopie d'un hydrosalpinx droit (U=utérus, T=trompe).

■ Versant recherche fondamentale

Nos travaux de recherche fondamentale sont coordonnés par le Pr Pascale May-Panloup et le Pr Pascal Reynier et développés avec l'équipe du laboratoire MITOVASC (UMR INSERM 1083/UMR CNRS 6015). Notre équipe s'est notamment intéressée depuis 5 ans à la recherche de biomarqueurs par approche métabolomique et cytokiniques dans le cadre de pathologies entraînant une infertilité causée par une diminution de la réserve ovarienne ou par une endométriose. Pour ces différentes études, nous nous sommes appuyés sur une biocollection mise en place grâce au Centre de Ressources Biologiques. Il est systématiquement proposé en routine aux patientes prises en charge en AMP de participer à une « Collection Fertilité ». Des projets sont actuellement en cours et concernent toujours la recherche de biomarqueurs métaboliques dans le fluide folliculaire et le sérum de femmes atteintes d'endométriose mais aussi à partir de biopsies d'endomètre de femmes aux antécédents de fausses couches à répétition ou d'échecs d'implantation embryonnaire répétés en Fécondation In Vitro (FIV) (étude ENDOMETAB). Nous prévoyons, par ailleurs, de compléter cette étude par des analyses du microbiote sur le tissu endométrial de ces patientes.

Dans le service d'AMP, nous étudions aussi l'intérêt du diagnostic immunohistochimique de l'endométrite chronique. L'étude HYDROSEC a pour objectif de comparer la prévalence d'endométrite chronique chez des patientes infertiles et porteuses d'hydrosalpinx par rapport à un groupe témoin constitué de femmes suivies dans notre centre et dont l'infertilité est liée uniquement à une cause masculine. (figure 1).

■ Versant recherche clinique et innovation

Nous avons récemment mis en place un projet bicentrique avec le CHU de Besançon (projet BE-TWIN) sur la prévention du risque de survenue de grossesses multiples après stimulation ovarienne par gonadotrophines en comparant la pratique angevienne (surveillance de la réponse au traitement par oestradiolémie et échographie) à la pratique bisontine (surveillance par échographie seule). Depuis 2017, nous avons été à l'initiative du projet CONFIRM (PHRC Interrégional - GIRCI Grand Ouest) qui réunit 30 centres d'AMP français et compare l'efficacité de la conversion en insémination intra-utérine par rapport à la tentative de FIV en cas de mauvaise réponse à la stimulation. Les inclusions devraient se terminer dans un an puisqu'il reste environ 90 patientes à inclure sur les 462 prévues¹.

Références

1. Delbos L et coll., *Trials*. 2018;19:565.
2. Bouet PE et coll., *Fertil Steril*. 2016;105(1):106-10.
3. Corroenne R et coll., *Sci Rep*. 2020;10:985.
4. Verhaeghe C et coll., *BMC Medical Education*. 2021;21:193.
5. Bouet PE et coll., *J Clin Med*. 2020;9:1306.

Par ailleurs, nous nous intéressons aussi à la qualité de notre formation auprès des internes en gynécologie et une étude prospective pédagogique mise en place en 2017 vient de se terminer. Nous avons fait l'acquisition il y a 3 ans d'un simulateur de ponction d'ovocytes. Nous avons mis en place un semestre sur deux des formations sur simulateur pour l'apprentissage des internes au geste de ponction. Nous avons comparé ces groupes d'internes à ceux ayant bénéficié d'une formation par compagnonnage au bloc opératoire (apprentissage traditionnel). Les analyses des données sont en cours.

Enfin, depuis quelques mois, nous avons été les heureux lauréats de l'appel à projet Angers Projets Innovants-CHU d'Angers (API-CHU). Avec l'aide du Pr Brice Calvignac (Polytech Angers/Laboratoire MINT), nous avons mis en place une collaboration avec le Centre de Nanosciences et de Nanotechnologies (C2N) de l'université Paris-Saclay. L'objectif de ce projet est d'utiliser de nouvelles technologies pour faciliter le suivi des patientes traitées pour une infertilité.

Principales publications

Au niveau recherche clinique, avec l'équipe du CHU de Montréal, nous avons pu démontrer l'intérêt du diagnostic immunohistochimique de l'endométrie chronique chez des femmes aux antécédents de fausses-couches à répétition ou d'échecs d'implantation répétés en FIV². (figure 2).

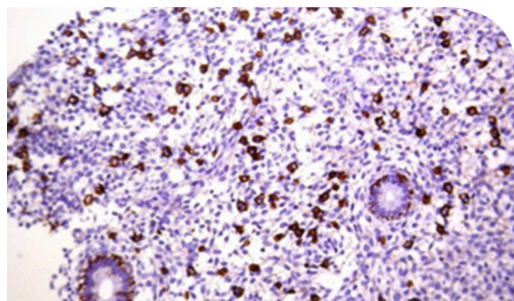


Figure 2. Aspect brunâtre des plasmocytes immunomarqués au CD138.

Nous avons aussi publié sur la possibilité de programmer des inséminations en cycle naturel avec un dépistage du pic ovulatoire par bandelette urinaire ou encore sur l'intérêt d'une préparation endométriale par oestrogénothérapie transdermique lors d'un cycle de transfert d'embryon congelé/décongelé³. Enfin au niveau pédagogique, nous avons publié sur l'apprentissage des internes au geste de ponction d'ovocytes⁴. (figure 3).

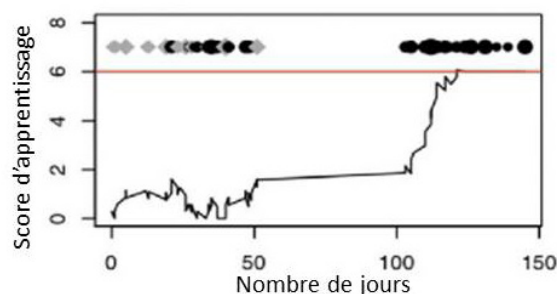


Figure 3. Exemple de courbe d'apprentissage (LC-CUSUM) pour un interne se formant au geste de ponction d'ovocytes. Ligne rouge : seuil à partir duquel la performance est considérée comme adéquate, losange gris - ponction d'un ovaire, rond noir - ponction des 2 ovaires.

Au niveau recherche fondamentale, chez des femmes atteintes d'endométriose nous avons pu retrouver dans le fluide folliculaire des concentrations d'une cytokine (MCP-1) élevée qui pourrait être à l'origine d'un sous-type d'endométriose de mauvais pronostic en FIV⁵. Nous nous sommes aussi intéressés aux femmes ayant une réserve ovarienne diminuée. Nous avons pu démontrer qu'il existait une signature métabolique et un profil cytokinique particulier dans le fluide folliculaire de ces patientes.

Pr Pierre-Emmanuel Bouet
Praticien Hospitalier - Professeur des Universités

Chiffres clés

Chaque année au CHU d'Angers :

2 000

consultations d'AMP

350

inséminations

550

FIV

“
15%
des couples
rencontrent
un problème
d'infertilité.”

L'équipe de recherche

La mise en œuvre de notre activité de recherche fondamentale et clinique s'articule donc autour de 3 piliers : le service d'AMP et son activité mixte clinico-biologique, la DRCl et sa double casquette Recherche-Innovation et enfin des unités INSERM-CNRS (MITOVASC et plus récemment

MINT et le C2N). MITOVASC/ MITOLAB : Pascale May-Panloup, Pascal Reynier, Juan Manuel Chao de la Barca, Magali Bogenet. MINT : Brice Calvignac, Patrick Saulnier. C2N Paris-Saclay : Jean Gamby. CRC : Thibaud Lecerf.





Dr Simon Dang Van

Dang Van S, Laribi J, Pinaud F, Binuani P, Willoteaux S, Baufreton C, Fouquet O. Preservation of the aortic root during type A aortic dissection surgery: an effective strategy? *Aorta Journal* 2021. In Press

La dissection aortique aigüe de type A, une urgence chirurgicale

La dissection aortique aigüe (DAA) de type A est une maladie cardiovasculaire grave qui consiste en l'apparition brutale d'une brèche intimale dans la paroi aortique. Cette déchirure se produit préférentiellement dans la portion ascendante de l'aorte. Un remplacement de cette portion d'aorte doit alors être envisagé en urgence, afin d'éviter la survenue de complications souvent fatales telles que la rupture aortique, la tamponnade et les syndromes de malperfusion d'organes.

Le principe de l'intervention chirurgicale d'urgence repose sur la résection de la portion d'aorte ascendante comportant la déchirure intimale afin d'éviter le décès à court terme. La stratégie chirurgicale à adopter doit prendre en compte les particularités anatomiques propres à chaque DAA et les différents facteurs médicaux et pronostics du patient, mais également le risque d'évolution anévrysmal et de rupture de la portion d'aorte native non remplacée lors du traitement chirurgical initial. Plus le remplacement d'aorte est extensif, moins le risque d'évolution péjorative à moyen terme est élevé, au prix d'une intervention plus lourde. À l'inverse, le remplacement de la portion d'aorte tubulaire supra-coronaire emportant la déchirure intimale est une technique simple, rapide et reproductible, mais laisse en place une grande proportion d'aorte pathologique, qui peut à moyen terme mener à une ré-intervention compliquée.

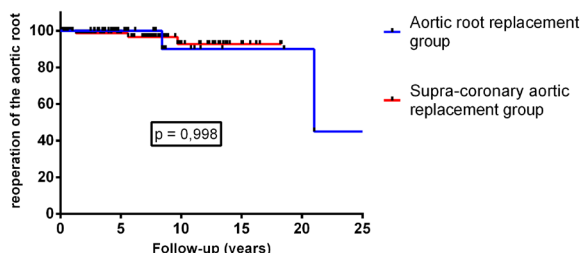
Notre étude visait à comparer les patients opérés d'une DAA type A avec remplacement de l'aorte supra-coronaire à ceux ayant eu un remplacement total de la racine aortique, et d'analyser leur survie et le taux de ré-intervention à long terme. Après analyse de la cohorte historique angevine des DAA de type A, nous n'avons pas mis en évidence de différence en terme de ré-intervention de la racine aortique entre les patients ayant eu un remplacement de l'aorte supra-coronaire comparés à ceux ayant eu un remplacement total de la racine aortique, lors de la chirurgie initiale de cure de DAA ($p=0,998$).

L'analyse de la survie à long terme montrait quant à elle, une différence en faveur du groupe traité par remplacement de la racine aortique ($p=0,002$), sous réserve que ces patients étaient significativement plus jeunes que ceux du groupe traité par remplacement de l'aorte supra-coronaire (64.81 ± 11.17 ans versus 51.65 ± 16.35 ans, $p < 0,0001$), et qu'ils présentaient moins de comorbidités. En revanche, la survenue d'une insuffisance de la valve aortique était plus fréquente chez les patients dont la racine aortique avait été préservée que chez ceux dont la racine avait été remplacée ($p=0,038$).

Dr Simon Dang Van
Chef de clinique

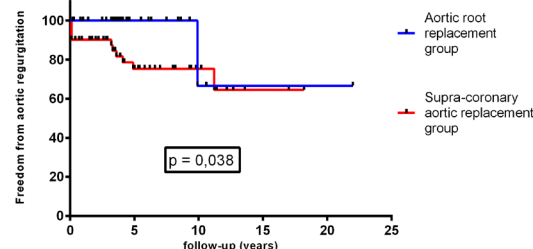
Graphique A

Reoperation of the aortic root during follow-up



Graphique B

Freedom from Aortic regurgitation during follow-up



À propos de l'étude

Les travaux actuels menés par le Dr Olivier Fouquet en collaboration avec le laboratoire MITOVASC (UMR 6015 - INSERM 1083), s'attachent plus particulièrement à caractériser le profil métabolique et mitochondrial des cellules de la paroi aortique dans les pathologies de dissection aortique ainsi que les anévrysmes de l'aorte chez l'humain. L'objectif est de comprendre les mécanismes de l'altération de l'activité mitochondriale pouvant être rencontrée au cours de ces différentes maladies afin d'identifier les caractéristiques d'altération de la paroi aortique menant à sa dilatation et/ou sa dissection.

A : Courbe de survie sur la ré-opération de la racine aortique après cure de dissection aortique aigüe de type A.

B : Courbe de survie sur la survenue d'insuffisance aortique significative > grade 2 au cours du suivi après cure de dissection aortique aigüe de type A.

API-CHU

fait le bonheur des projets innovants

Réunis au sein du Conseil de l'Innovation, les acteurs locaux et régionaux de l'écosystème de l'innovation et les professionnels de santé du CHU d'Angers travaillent ensemble pour détecter, faire murir et accompagner les projets innovants des personnels et partenaires du CHU d'Angers.

Le dispositif API-CHU contribue à stimuler l'innovation et à « libérer » la créativité au sein de l'établissement. Pôle de compétitivité, universités, écoles et centre hospitalier partenaire, technopôle et agences de développement du territoire, agence régionale de santé, chambre du commerce et de l'industrie, professionnels de santé du CHU, tous ont répondu présent au lancement du Conseil en juillet 2020.

La complémentarité de l'expertise et des actions en faveur de l'innovation des membres du Conseil permet d'aboutir à une proposition d'accompagnement propre à chaque projet innovant. Stratégies territoriales ou nationales et dispositifs de financement, plans et conseils de développement, mises en relation, financement direct par le CHU ou par un de ses partenaires, tout est étudié pour la réussite des projets. Une fois la proposition d'accompagnement validée, la Direction de la Recherche et de l'Innovation est chargée de sa mise en œuvre et suivi.

Vous êtes personnel du CHU et vous avez une idée de projet, susceptible d'innover les pratiques, l'organisation ou les outils des prises en charge des patients ?

Vous êtes une entreprise ou institution souhaitant mener un projet innovant en partenariat avec le CHU d'Angers ?

Bénéficiez de l'accompagnement du Conseil quels que soient :

- le **stade** de maturité : identification du concept, prototypage, protection par les droits de la propriété intellectuelle, validation clinique, expérimentation en conditions réelles, etc. ;
- la **nature** de l'innovation : technologique, numérique, organisationnelle, de produit, de service, incrémentale, de rupture, deep tech, biotech, e-santé, etc. ;
- le **statut** des porteurs du CHU et de leurs partenaires.

Depuis son lancement en juillet 2020, 15 projets ont été déposés dans le cadre d'API-CHU, les projets sélectionnés étant suivis annuellement.

À noter :

1. Plusieurs demandes peuvent être proposées par un même Pôle, mais une seule par service, à chaque réunion du Conseil.
2. Un projet non retenu lors d'une séance, peut être à nouveau déposé (maximum 3 dépôts) et examiné par le Conseil après prise en compte des recommandations.

Pr Pierre Abraham
Président du conseil de l'Innovation

Léontina Boulay
Responsable du département Partenariats Innovation

NATURE DE LA DEMANDE	CONTEXTE ET OBJECTIF	INSTANCE À SOLLICITER
Achat de médicament ou dispositif médical stérile	• Usage dans le cadre du soin, selon la réglementation applicable, non pris en charge par l'assurance maladie ou autres dispositifs de financement	• COMEDIMS
Développement de dispositif médical ou de médicament	• Développement dans le cadre d'un processus d'innovation : preuve de concept/évaluation, etc. pour une utilisation à même de créer de la valeur	• Conseil de l'innovation
Achat de dispositif médical, autorisé en France dont la certification CE > 3 ans	• Usage dans le cadre du soin et/ou pour faciliter la réalisation de protocoles de recherche • Preuve de concept/évaluation, etc. pour une utilisation différente, à même de créer de la valeur	• Sous-commission des équipements biomédicaux/PIB ou TAPAM recherche • Conseil de l'innovation
Achat de dispositif médical, en phase de première diffusion, autorisé en France, dont la certification CE ≤ 3 ans	• Utilisation dans le cadre du soin conformément à sa destination et certification CE, sans aucun protocole innovant • Utilisation dans le cadre du soin conformément à sa destination et certification CE, avec mise en place de protocoles innovants, à même de créer de la valeur	• Sous-commission des équipements biomédicaux/PIB • Conseil de l'innovation

À la clé pour les porteurs des projets lauréats :

- Une participation financière ou opérationnelle de la part du CHU d'Angers et/ou d'un de ses partenaires ;
- Une aide au prototypage ou à l'expérimentation pour poursuivre le développement de l'innovation, au travers de partenariats ;
- Un accompagnement par l'Unité d'Aide au Montage de la DRCI pour validation clinique et réponse à un appel à projet approprié.

Vers une expérimentation animale (plus souvent) virtuelle ?

L'expérimentation animale (EA) est aujourd'hui considérée comme indispensable à la progression des connaissances médicales mais c'est un domaine hautement contrôlé et il existe une réglementation visant à ne pas utiliser plus d'animaux que nécessaire (Directive 2010/63/UE). Plus de 2 millions d'animaux sont utilisés en France chaque année à des fins de recherche. La règle qui fait consensus est celle des 3R, un principe de bioéthique introduit dès 1959 par W.M.S. Russell et R.L. Burch, qui vise à « Réduire » au maximum le nombre d'animaux utilisés, « Raffiner » la méthodologie choisie et enfin « Remplacer » les animaux par des méthodes alternatives si cela est possible.

“ Adaptons à l'expérimentation animale l'impératif éthique de la simulation en santé : « jamais la première fois sur l'animal de laboratoire ! » ”

Nous disposons au centre de simulation en santé All'Sims (www.all-sims.fr) d'une table Anatomage® (www.anatontage.com) qui permet d'étudier l'anatomie et l'histologie humaines, mais aussi une grande diversité d'animaux. Cette table est un outil d'apprentissage pour les étudiants en médecine de second cycle. Cette table est également utilisée pour faire découvrir l'anatomie de certains animaux de laboratoire (mammifères, dont les rongeurs, ou autres) aux étudiants en sciences.

La table Anatomage® est un système pédagogique proposant l'exploration 3D de quatre anatomies humaines complètes acquises à partir de cadavres.

- La finesse des milliers de structures anatomiques segmentées permet de créer les dissections idéales pour illustrer des sujets d'enseignement tout en restant interactive pour s'adapter à l'auditoire.
- 1 300 images cliniques, 862 lames histologiques, 60 prosections 3D et de nombreuses fonctionnalités complètent équippement pédagogique de la Table Anatomage®.



Table Anatomage®

Les travaux pratiques conduits par J. Bourreau (technicienne de recherche INSERM dans l'équipe CarMe de l'unité MitoVasc et référente EA) sur la table Anatomage® évitent le sacrifice d'animaux aux seules fins de découverte de l'anatomie. Nous avons fait l'hypothèse que les outils virtuels pourraient être utilisés pour réduire le nombre d'animaux sacrifiés lors des protocoles de recherche, pour élaborer des voies d'abord chirurgicales ou s'entraîner à des manœuvres procédurales. A. De Graeve et A. Cadic, étudiants en M1 à la Faculté de santé, ont cherché à savoir combien d'animaux auraient pu être épargnés dans les expérimentations de l'équipe CarMe (Laboratoire MitoVasc, UMR INSERM 1083 CNRS 6214) entre 2015 et 2019 si la table Anatomage® avait été utilisée.

Ils ont eu accès aux dossiers des études ayant fait l'objet d'une autorisation d'utilisation des animaux à des fins scientifiques par le comité d'éthique en EA des Pays de la Loire et le ministère de la recherche (Répertoire APAFIS). Pour chaque étude ils ont extrait les procédures ainsi que le nombre d'animaux utilisés. Pour chacune des procédures intéressantes du fait des gestes chirurgicaux effectués et des pertes animales engendrées, J. Bourreau a estimé le pourcentage d'animaux qui aurait pu être épargnés si l'étude avait compris un entraînement avec la table Anatomage®. 38 études ont été répertoriées. Parmi celles-ci, 24 contenaient des procédures susceptibles d'être désignées en utilisant la table Anatomage®. 1883 animaux auraient pu ne pas être sacrifiés au sein de l'équipe CarMe entre 2015 et 2019, ce qui représente 10,2% des animaux utilisés pendant cette période...

Notre travail n'est que préliminaire mais il permet d'imaginer qu'une réduction importante du nombre d'animaux utilisés peut être obtenue grâce aux outils d'anatomie virtuelle.

Pr Ludovic Martin
Directeur All'Sims

HOME-CoV : Hospitalisation ou prise en charge ambulatoire des patients ayant une Covid-19

La pandémie à Covid-19 a fortement impacté les structures hospitalières. Afin de rationaliser en toute sécurité les ressources hospitalières, tout en fournissant les meilleurs soins possibles aux patients, la définition de critères consensuels et fiables pour guider la décision d'une prise en charge ambulatoire ou d'une hospitalisation est cruciale.



Dr Delphine Douillet

et l'équipe recherche d'HOME-CoV : Jérémie Riou, Rafaël Mahieu, Pierre-Marie Roy, Dominique Savary, Barbara Maquin, Yoanna Onillon, Cindy Augereau, François Morin, Clothilde Aubert, Chloé Ragueneau, Élise Houssin.

Pour définir une règle de prise en charge, nous avons débuté par l'élaboration d'un consensus d'experts nationaux par méthode Delphi (n=51 experts : médecins urgentistes, gériatres, et spécialistes des maladies infectieuses). Après 4 tours successifs, la règle HOME-CoV (Hospitalization or Outpatient ManagEment of patients with SARS-CoV-2 infection) a été élaborée. Huit critères ont été retenus : six correspondant à la sévérité des signes cliniques, un à l'évolution clinique dans les 24 dernières heures, et le dernier correspondant à l'association d'une comorbidité sévère et d'un contexte de vie jugé inadéquat. L'hospitalisation est jugée nécessaire si le patient répond à un ou plusieurs de ces critères.

Nous avons ensuite réalisé l'étude HOME-CoV elle-même. Au total, 34 services d'urgences ont participé à cette étude (31 centres en France, 2 en Belgique et le Centre Hospitalier de Monaco). L'objectif principal était de valider prospectivement la règle HOME-CoV, visant à identifier les patients à faible risque d'évolution vers une forme sévère et pouvant donc être pris en charge en sécurité à domicile.

Le critère de jugement principal était une évolution défavorable, définie par le recours à une ventilation invasive ou à un décès, dans les 7 jours suivant l'admission des patients.

En 1 mois et demi, 3 133 patients ont été inclus dont 1 763 dans la phase observationnelle et 1 370 durant la phase interventionnelle. Parmi les 3 000 patients analysés, 1 239 (41,3%) avaient une règle HOME-CoV négative. Le taux de faux négatifs et l'AUC de la règle étaient de 4/1 239 : 0,32% (IC à 95% : 0,13 à 0,84%) et 80,9 (IC à 95% : 76,5 à 85,2), respectivement. Sur les populations ajustées, 25/1 274 (1,95%) patients ont évolué défavorablement pendant la période observationnelle contre 12/1 274 (0,95%) pendant la période interventionnelle : -1,00% (IC à 95% : -1,86 à -0,15%). Pendant la période d'observation, 858 (67,35%) patients ont été traités à domicile contre 871 (68,37%) patients pendant la période d'intervention : -1,05% (IC à 95% : -4,46 à 2,26%).

Pour conclure, plus d'un tiers des patients s'adressant aux urgences avec une infection à SARS-CoV2 probable ou confirmée ont une règle HOME-CoV négative et peuvent être traités en toute sécurité à domicile avec un très faible risque de complication.

Dr Delphine Douillet
Praticien Hospitalier





Emmanuelle Courtillié

Étude exploratoire chez 30 patients en attente d'une première greffe :
approche intégrative de l'expérience vécue de l'attente d'une transplantation rénale.

Psychologue clinicienne.



LES DATES CLÉS

- 1986** | Diplôme d'État
Infirmière, Angers
- 1987** | Diplôme d'État
Puéricultrice, Angers
- 1995** | Certificat de Cadre
Infirmier, Paris
- 1998** | Certificat
d'aptitude à la
psychothérapie et
relaxation VITTOZ
IRDC, Paris
- 2009** | Master 2 de
psychologie
clinique et
pathologique,
Nantes
D.U de clinique
psychanalytique
du lien social,
Nantes
- 2020** | Doctorat en
psychologie,
Angers

Ri² : Infirmière, puis psychologue... Pouvez-vous me parler de vous ?

Emmanuelle Courtillié : À la fin de mes études de puéricultrice, j'ai intégré le service de transports pédiatriques des hôpitaux de Paris (AP-HP). Ma vie professionnelle m'a ensuite offerte de vivre diverses expériences dans le domaine de la pédiatrie (SAMU, oncohématologie, chirurgie maxillo-faciale et réparatrice, pédopsychiatrie), puis dans l'encadrement d'équipes et enfin dans l'enseignement en IFSI qui m'ont peu à peu conduite à me réorienter vers la psychologie humaniste.

Après avoir obtenu un Master 2 de psychologie clinique et pathologique, je travaille actuellement et depuis 2011 comme psychologue clinicienne au service de néphrologie - dialyse - transplantation. Parallèlement, je me suis investie dans un travail de recherche.

Ri² : Pourquoi soutenir une thèse ?

E. C. : Je souhaitais pouvoir réfléchir, travailler et approfondir les questions autour de la maladie rénale chronique et en particulier dans le domaine de la transplantation.

Ri² : Pourquoi avoir choisi ce sujet ?

E. C. : La transplantation d'organe est un sujet actuel et complexe. Mon objectif était de faire un « état des lieux » d'un point de vue psychique de la période d'attente avant transplantation, qui est moins étudiée. Réaliser un focus sur cette période était pour moi un préalable indispensable à la compréhension de l'évolution de certaines situations post-greffe.

Ri² : Quel a été l'apport de ce travail au quotidien ?

E. C. : L'apport de ce travail de recherche est de pouvoir prendre du recul, en se distanciant un peu de la clinique et en s'immergeant dans la bibliographie. Ce mouvement permet un enrichissement de ma pratique, mais également des échanges avec l'équipe pluri-professionnelle dans le but d'améliorer le vécu des patients à partir de leur inscription sur liste d'attente ainsi que leur prise en charge.

Ri² : Quel est le principal résultat de vos travaux ?

E. C. : Nous avons constaté de façon quantitative et qualitative que l'anxiété des patients diminuait significativement dès lors qu'ils bénéficient d'un accompagnement psychologique qui a consisté en un entretien classique et la réalisation d'une Epreuve des Trois Arbres (outil de médiation). Plusieurs études ont pourtant prouvé la majoration de l'anxiété au cours de cette attente pré-greffe...

Ri² : Quelle sont les difficultés que vous avez rencontrées ?

E. C. : La difficulté majeure est la charge de travail au quotidien : gérer de front sa vie professionnelle, sa vie familiale et l'investissement « marathonien » du doctorat. Cependant, j'ai eu la chance de pouvoir réaliser ce travail grâce à mon environnement professionnel fortement impliqué et bienveillant.

Ri² : Quelles sont vos perspectives ?

E. C. : J'essaie d'apporter aux patients et à leur entourage une prise en charge la plus adaptée possible, personnalisée et évolutive. Je souhaite transmettre mon expérience et mes recherches tout en continuant à évoluer et échanger avec l'équipe pluri-professionnelle.



Mon objectif était de faire un état des lieux d'un point de vue psychique de la période d'attente avant transplantation. ”

Réaliser une étude sur données

De la recherche d'informations à la publication : les principales étapes pour conduire et valoriser un travail de recherche

Une question de recherche bien construite s'appuie en premier lieu sur une analyse bibliométrique réalisée avec soin. Pour cela, il faut maîtriser la recherche d'information sur PUBMED, le Web Of Sciences, Scopus, Google Scholar, répertoire des thèses... de nombreux tutoriels existent. Le choix des termes de recherche doit s'appuyer sur une bonne terminologie.

Le protocole ou synopsis doit contenir toutes les informations sur la réalisation de la recherche : rationnel, contexte, hypothèses, objectifs, critères de sélection des patients, méthodes d'analyse, organisation et durée de la recherche.

Il s'agit un document indispensable pour une bonne conduite de la recherche de sa conception à sa publication.

Décrire ce que l'on va faire et... faire ce que l'on a écrit.

Avis méthodologique, statistique et éthique

À partir d'une première version du projet, il est fortement conseillé de solliciter un avis méthodologique en amont pour s'assurer de la faisabilité de la recherche, de la qualification réglementaire et des analyses. L'avis d'un comité d'éthique est un préalable indispensable dès lors qu'une publication est envisagée (comité d'éthique du CHU ou d'une société savante).

Conformité RGPD, enregistrement CNIL et information des patients

Toute étude sur données doit être enregistrée dans la base des études du CHU (Easydore®). La conformité des données recueillies au regard des règles RGPD sera vérifiée et l'étude inscrite dans le registre CNIL de l'établissement. En fonction du type d'études (mono-service, multi service multicentrique), une information individuelle des patients sera ou non nécessaire. Dans tous les cas, il faudra fournir une lettre d'information qui sera mise à disposition des patients sur le site internet de l'établissement pour qu'ils puissent exercer leur droit d'opposition à l'utilisation de leurs données.

Collecte et analyse des données

La collecte des données ne doit pas commencer avant l'enregistrement de l'étude et l'avis éthique. Elle doit s'appuyer sur un outil de recueil conforme à la déclaration et respecter le processus d'information des patients prévu lors de l'enregistrement (information individuelle ou collective). Pour les études multicentriques, les directions des établissements partenaires sont informées par la DRCI du CHU d'Angers.

Publications

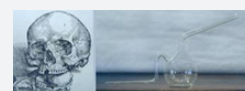
Pour le choix de la revue, on peut s'aider du logiciel SIGAPS qui donne le classement et l'impact-factor des revues. La publication en langue anglaise est un exercice difficile pour lequel le CHU d'Angers propose les services de traducteurs professionnels.

Pour une publication dans une revue de rang AB, le CHU d'Angers (sous certaines conditions) prend en charge les frais de publications.

Une fois la publication réalisée, n'oubliez pas d'en informer la DRCI !

Jean-Marie Chrétien

Responsable du département Science de la Donnée



https://clarolineconnect.univ-lyon1.fr/icap_lesson/view/8760/#/med-doc



<http://www.term sciences.fr/>

HeTOP

<https://www.hetop.eu/hetop/>



<http://mesh.inserm.fr/FrenchMesh/>

Liens utiles

Les équipes DRCI sont là pour vous aider et vous conseiller

- Unité d'aide au montage,
- Chef de projet étude sur données,
- Délégué à la protection des données adjoint pour la recherche,
- Centre de données cliniques,
- Département biostatistiques et méthodologie.

Des documents types (protocole, information) sont disponibles sur l'intranet de l'établissement.

LA DRC2I

La Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation Interdépartementale 49-53-72, appelée DRC2I, a été officiellement créée le 15 janvier 2019. Le CESAME, centre de santé mentale, les Capucins, centre de rééducation, les CH de Cholet, du Mans ainsi que le CHU d'Angers ont été les premiers partenaires. Les CH de Laval et du Haut-Anjou ont rejoint la DRC2I respectivement en mars 2020 et en février 2021. Le CH de Saumur intégrera la DRC2I en janvier 2022.

Les objectifs de cette structure sont pluriels :

Développer et promouvoir la recherche clinique et l'innovation au sein des établissements membres. Il s'agit d'un atout indéniable d'attractivité pour les jeunes médecins qui souhaitent être porteur de projet de recherche ou investigateur associé. Autre point fort sur lequel la DRC2I peut s'appuyer est l'activité en temps partagé de membres de la communauté médicale sur plusieurs établissements.

Dispenser la formation à la recherche clinique pour les établissements partenaires. Des sessions de présentation « Initiation à la méthodologie » sont organisées au sein des structures membres. Il s'agit pour les futurs porteurs de projet d'avoir les bases principales et d'orienter leur protocole afin de répondre au mieux à la question posée par leur projet. La méthodologie est essentielle pour limiter les biais et que l'interprétation des résultats soit le moins discutable possible.

Une formation à la recherche bibliographique est également proposée au sein des établissements partenaires pour les acteurs paramédicaux.

Intervenir comme structure support des partenaires. La DRC2I accompagne via son Unité d'Aide au Montage les chercheurs de l'hémi-région Est afin de les aider à construire leur idée de recherche notamment en apportant un soutien méthodologique, statistique... Les chercheurs sont invités à solliciter la DRC2I le plus tôt possible.

Développer des projets en multicentrique. La DRC2I a aussi comme objectif de proposer la participation d'investigateurs des établissements partenaires.

La DRC2I, via son animateur réseau, reste disponible pour toute demande DRC2I@chu-angers.fr

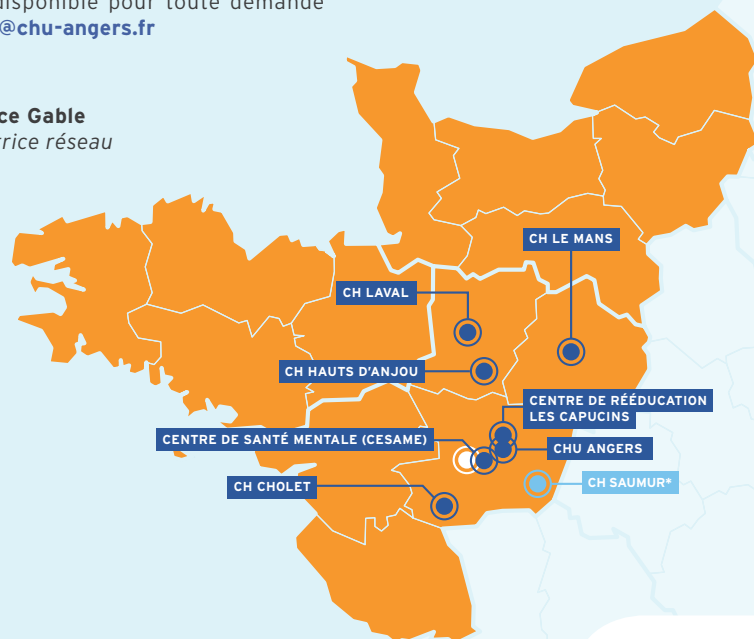
Béatrice Gable
Animatrice réseau

Zoom

Le CH de Cholet s'est porté promoteur de son 1^{er} projet de recherche en 2020. L'étude APA&Co, à risque et contrainte minime ou RIPH 2, est portée par Paul Da Ros Vettoreto, enseignant en Activité Physique Adaptée, et se déroule dans le service de Réadaptation Cardiaque. 80 patients seront inclus sur 18 mois et l'étude suivra le maintien de l'activité physique des patients à 1 an de leur réadaptation. La DRC2I est intervenue dès le montage du projet (méthodologie, statistiques, soumission aux autorités...) et elle accompagnera l'investigateur jusqu'aux analyses statistiques. L'équipe de data management a construit le masque de saisie. Les inclusions ont débuté en début d'année 2021.

À retenir

- Campagne DGOS 2020 : le CH du Mans est lauréat du PHRIIP - Projet SONG « Impact du choix des sites de pose des sondes gastriques (nasal vs oral) sur l'incidence des pneumopathies nosocomiales acquises par ventilation mécanique et les autres complications en réanimation ». Bravo à Julie Valleroy !
- Études Covid : plus de 600 patients de toute l'hémi-région Est ont été inclus dans les différentes études RIPH 1 médicament ou RIPH 2 sur l'année 2020 (hors étude RIPH 3 et étude sur données).
- CH de Laval : une étude RIPH 2, portée par le service de Médecine du Sport, sera prochainement déposée au CPP pour évaluer un programme local. Elle sera promue par le CHU d'Angers.



Territoire de la DRC2I

*Arrivée en Janvier 2022